

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**CARLOS RODOLFO TAVARES DE GÓIS**

**HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM CRIANÇAS COM  
DOENÇA FALCIFORME**

**ARACAJU – SE  
2016**

<b>GOIS</b>	<b>HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME</b>
	<b>2016</b>

**CARLOS RODOLFO TAVARES DE GÓIS**

**HIPERTROFIA ADENOTONSILAR EM CRIANÇAS  
COM DOENÇA FALCIFORME**

Tese apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Sergipe, para obtenção do grau de Doutor em  
Ciências da Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Jeferson Sampaio D`Ávila**

**Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Cipolotti**

**ARACAJU – SE  
2016**

## **RESUMO**

A hipertrofia adenotonsilar (HAT) parece ser mais frequente e com tendência a prolongar-se em crianças com doença falciforme (DF), o que traz um impacto negativo na medida em que aumenta a recorrência de faringites e leva a distúrbios respiratórios do sono (DRS), elevando assim o risco de polimerização da hemoglobina S e, consequentemente, fenômenos vasoclusivos e outras complicações. Os objetivos do trabalho foram: verificar a frequência de HAT em pré-escolares portadores de DF; observar se há associação entre HAT e idade dentro da faixa etária estudada, avaliar se a subescala de DRS associa-se ao diagnóstico de HAT em pré-escolares com ou sem DF e correlacionar a presença de HAT com características e complicações clínicas nos pré-escolares portadores de DF. Trata-se de um estudo observacional analítico, constituído por um grupo-estudo composto por 48 crianças com DF e de um grupo-controle formado por 35 crianças sem a referida doença. Todas as crianças foram submetidas a orofaringoscopia com luz frontal e vídeo-endoscopia nasal, enquanto os pais e/ou responsáveis responderam às três questões da subescala de DRS da Escala de Distúrbio do Sono em Crianças (EDSC). A presença de HAT era considerada quando as tonsilas palatinas situavam-se nos graus três ou quatro da escala de Brodsky (1989) e/ou quando a tonsila faríngea ocluía as coanas em no mínimo 70% (1º critério) ou 50% (2º critério). Em relação às crianças com DF foram ainda pesquisadas em prontuário as seguintes características e complicações clínicas da doença: porcentagem de hemoglobina F (HbF), idade da criança quando se iniciaram os sintomas específicos da DF, histórico de transfusões e internamentos decorrentes de crises álgicas, acidente vascular encefálico (AVE) e síndrome torácica aguda (STA). Doze crianças do grupo-estudo (25%) e oito crianças do grupo-controle (20%) apresentaram HAT quando foi utilizado o 1º critério de obstrução pela tonsila faríngea. Quando utilizado o 2º critério, 18 (37,5%) crianças do grupo-estudo e 13 (37,1%) crianças do grupo-controle receberam este diagnóstico, não havendo diferença significativa entre as frequências nos dois grupos independentemente do critério de obstrução utilizado ( $p=0,246$  e  $p=0,061$ , respectivamente). Só houve associação entre HAT e idade no grupo-controle e somente quando utilizado o 1º critério de obstrução pela tonsila faríngea ( $p=0,043$ ). A subescala de DRS da EDSC associou-se ao diagnóstico de HAT independentemente do critério de obstrução faríngea utilizado, tanto no grupo-estudo ( $p=0,0025$  pelo 1º critério e  $p=0,008$  pelo 2º), quanto no grupo-controle ( $p=0,0026$  pelo 1º critério e  $p=0,0018$  pelo 2º). Dentre as características e complicações clínicas da DF, a HAT demonstrou associação somente com uma porcentagem mais alta de HbF. Concluiu-se que a HAT não esteve associada à DF em pré-escolares na amostra estudada; a idade de cinco anos foi a mais acometida por HAT em crianças sem o diagnóstico de DF, quando utilizado o 1º critério de obstrução faríngea; a subescala de DRS da EDSC apresentou-se como um instrumento útil para a suspeita diagnóstica de HAT em pré-escolares com ou sem DF; a HAT esteve associada a uma maior porcentagem de HbF nas crianças com DF.

**Palavras-chave:** Hipertrofia; Tonsila Faríngea; Tonsila Palatina; Anemia Falciforme.

## **ABSTRACT**

Adenotonsillar hypertrophy (ATH) seems to be more frequent and persistent in children with sickle cell disease (SCD), which causes a negative impact since it increases the recurrence of pharyngitis and leads to sleep-disordered breathing (SDB), thus increasing the risk of polymerization of hemoglobin S and thereby vaso-occlusive crisis and other complications. The objectives of the study were to determine the frequency of ATH in preschool children with SCD; observe whether there is an association between ATH and age within the age group studied, assess whether the subscale of SDB is associated with the diagnosis of ATH in preschool children with or without SCD and correlate the presence of ATH with features and clinical complications in preschool children with SCD. It is an analytical observational study, consisting of a study group composed of 48 children with SCD and a control group of 35 children without such disease. All children underwent oropharyngoscopy with front light and nasal video endoscopy, while parents and / or guardians answered the questions of SDB subscale of the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). The presence of ATH was considered when palatine tonsils were grades three or four of Brodsky scale (1989) and / or when pharyngeal tonsil occluded choanae in at least 70% (1st criterion) or 50% (2nd criterion). In children with SCD were also surveyed on records the following characteristics and clinical complications of SCD: level of hemoglobin F (HbF), child's age when they began presenting specific symptoms of SCD, history of transfusions and hospitalizations due to painful crises, cerebrovascular accident (CVA) and acute chest syndrome (ACS). Twelve children from the study group (25%) and eight children in the control group (20%) had ATH when we used the 1st criterion of obstruction by the pharyngeal tonsil. When used the 2nd criterion, 18 (37.5%) children in the study group and 13 (37.1%) children in the control group received this diagnosis, with no significant difference between the frequencies in both groups regardless of the obstruction criteria used ( $p = 0.246$  and  $p = 0.061$ , respectively). There was only association between ATH and age in the control group and only when the 1st criterion of obstruction by the pharyngeal tonsil was used ( $p = 0.043$ ). The SDB subscale of EDSC joined the diagnosis of ATH regardless of pharyngeal obstruction criteria used both in the study group ( $p = 0.0025$  for 1st criterion and  $p = 0.008$  for the 2nd), as in the control group ( $p = 0.0026$  for 1st criterion and  $p = 0.0018$  for 2nd). Among the features and clinical complications of SCD, the ATH showed a correlation only with a higher percentage of HbF. It was concluded that ATH was not associated with SCD in preschool children in the study sample; the age of five years was the most affected by ATH in children without the diagnosis of SCD, when used 1st criterion of pharyngeal obstruction; the SDB subscale of SDSC presented itself as a useful tool for the suspected diagnosis of ATH in preschool children with or without SCD; ATH was associated with a higher percentage of HbF in children with SCD.

Key-words: Hypertrophy; Adenoids; Palatine Tonsil; Anemia, Sickle Cell.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Escala de Brodsky	30
<b>Figura 2-</b> Tonsila faríngea ocluindo aproximadamente 70% das coanas	30
<b>Figura 3-</b> Subescala de Distúrbios Respiratórios do Sono da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças	31
<b>Tabela 1-</b> Distribuição por gênero das crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme	32
<b>Tabela 2-</b> Distribuição por idade das crianças com diagnóstico de doença falciforme	32
<b>Tabela 3-</b> Distribuição por idade das crianças sem diagnóstico de doença falciforme	33
<b>Tabela 4-</b> Frequência de hipertrofia adenotonsilar (HAT) em crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	33
<b>Tabela 5-</b> Frequência de hipertrofia adenotonsilar (HAT) em crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	34
<b>Tabela 6-</b> Distribuição por idade das crianças com os diagnósticos de doença falciforme e hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	34
<b>Tabela 7-</b> Distribuição por idade das crianças com os diagnósticos de doença falciforme e hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	35
<b>Tabela 8-</b> Distribuição por idade das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	35
<b>Tabela 9-</b> Distribuição por idade das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	36
<b>Tabela 10-</b> Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças com o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	37

<b>Tabela 11-</b> Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças com o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	37
<b>Tabela 12-</b> Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	38
<b>Tabela 13-</b> Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	39
<b>Tabela 14-</b> Características e complicações clínicas da doença falciforme em crianças com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal	40
<b>Tabela 15-</b> Características e complicações clínicas da doença falciforme em crianças com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal	41

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AF – Anemia falciforme**

**AVE – Acidente vascular encefálico**

**CO<sub>2</sub> – Gás carbônico**

**DF – Doença falciforme**

**2,3 DPG – 2,3 difosfoglicerato**

**DRS – Distúrbios respiratórios do sono**

**EDSC – Escala de Distúrbios do Sono em Crianças**

**ET-1 – Endotelina-1**

**HAT – Hipertrofia adenotonsilar**

**HbF – Hemoglobina fetal**

**HbS – Hemoglobina S**

**IAHO - Índice de Apneias-Hipopneias Obstrutivas**

**ON – Óxido nítrico**

**PSG – Polissonografia**

**RM – Ressonância magnética**

**SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono**

**STA – Síndrome torácica aguda**

**VAS – Vias aéreas superiores**

**VCAM-1 – Molécula de adesão celular vascular-1**



## **SUMÁRIO**

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 DOENÇA FALCIFORME.....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Fisiopatologia.....	12
2.1.2 Diagnóstico.....	14
2.1.3 Tratamento.....	14
2.1.4 Complicações.....	14
<b>2.2 HIPERTROFIA ADENOTONSILAR.....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Fisiopatologia.....	16
2.2.2 Diagnóstico.....	17
2.2.3 Tratamento.....	19
2.2.4 Complicações.....	20
<b>2.3 DOENÇA FALCIFORME E HIPERTROFIA ADENOTONSILAR.....</b>	<b>20</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 Desenho do Estudo.....	27
4.2 Local do Estudo.....	27
4.3 População de Estudo.....	27
4.4 Coleta de Dados.....	28
4.5 Critérios de Inclusão.....	28
4.6 Critérios de Exclusão.....	28
4.7 Variáveis Analisadas.....	28
4.8 Tratamento estatístico dos dados.....	31
4.9 Aspectos éticos.....	31
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>60</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma entidade nosológica sistêmica caracterizada por lesão progressiva de diversos órgãos e considerada uma das doenças monogênicas comuns mais graves. Recebeu esta denominação por causa do formato de foice dos eritrócitos dos pacientes. A anemia falciforme (AF) é a sua forma mais comum e refere-se especificamente à homozigose para o alelo BETA-S, o que leva à produção de um tipo particular de hemoglobina, a hemoglobina S (HbS). Há ainda a hemoglobinopatia SC, decorrente da co-herança do alelo BETA-S com o BETA-C, e a BETA-TALASSEMIA, consequência da combinação do alelo BETA-S com o alelo BETA-TALASSEMIA, causando a HbS/BETA-TALASSEMIA (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

As manifestações clínicas da DF se dão basicamente por dois processos: a vasocclusão, com lesões por isquemia e reperfusão e a anemia hemolítica (FRANCESCHI, 2009; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STUART; NAGEL, 2004). As infecções bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade e resultam de hipoesplenismo, distúrbios na ativação do sistema complemento, deficiência de micronutrientes e isquemia tecidual (SERJEANT; SERJEANT, 2001).

Hipertrofia adenotonsilar (HAT) é o termo geralmente usado para descrever o aumento anormal da tonsila faríngea (vegetações adenoides) e das tonsilas palatinas. Embora esse crescimento possa decorrer de um processo hiperplásico das células linfóides desses tecidos, clinicamente essa diferenciação é irrelevante (POTSIC, 1992).

As causas de HAT ainda não estão completamente elucidadas, entretanto inflamações crônicas ou agudas recorrentes parecem estar implicadas, uma vez que crianças sujeitas a estes processos costumam apresentar um crescimento anormal de tecido linfóide cervical e faríngeo (STROCKER; CARRER; SHAPIRO, 2005; YASEEN; KHAMMAS; ANBAKY, 2012)

A HAT parece ser mais frequente e com tendência a prolongar-se em crianças com DF, o que traz um impacto negativo na medida em que aumenta a recorrência de faringites e leva a distúrbios respiratórios do sono (DRS), variando desde ronco até a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), com consequente hipoxemia, hipercapnia e acidose, elevando assim o risco de polimerização da HbS e, consequentemente, fenômenos vasclusivos e outras

complicações (BROOKS et al., 1996; STRAUSS et al., 2012; WARRIER; CHAUHAN; ATHALE, 2010).

São três as hipóteses sugeridas para a associação entre HAT e DF: compensação à autoesplenectomia; consequência das infecções de repetição das vias aéreas superiores (VAS) por falha na opsonização de bactérias patogênicas; e o funcionamento das tonsilas faríngea e palatinas como centros hematopoiéticos decorrente da hemólise (MADDERN et al., 1989; SALLES et al., 2009; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010; SAMUELS et al., 1992; WARRIER; CHAUHAN; ATHALE, 2010).

A “Escala de Distúrbios do Sono em Crianças” (EDSC) é um questionário validado na língua portuguesa e vem sendo cada vez mais utilizada na investigação de DRS em crianças e adolescentes (FERREIRA et al., 2009).

A justificativa para este estudo é a possibilidade de agravamento do quadro clínico da DF quando da concomitância com HAT, levando à necessidade de investigar a frequência desta associação em nosso meio. Além disso, é fundamental que o profissional médico possa dispor de um instrumento de baixo custo e fácil utilização na sua prática clínica para que a suspeita de HAT possa ser estabelecida. Assim, faz-se necessário avaliar a fidedignidade de questionários utilizados na triagem de HAT, tendo-se como padrão-ouro o exame físico otorrinolaringológico acrescido da vídeo-endoscopia nasal.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 DOENÇA FALCIFORME**

#### **2.1.1 Fisiopatologia**

Dentre os tipos de DF, a AF é a mais comum e caracteriza-se pela homozigose para o alelo BETA-S, levando à produção da HbS. É seguida pela hemoglobinopatia SC, na qual ocorre a co-herança do alelo BETA-S com o BETA-C, e pela BETA-TALASSEMIA, que acontece quando existe a combinação do alelo BETA-S com o alelo BETA-TALASSEMIA, causando a HbS/BETA-TALASSEMIA (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A ocorrência de HbS decorre da mutação no gene da BETA-globina, havendo substituição do seu 17º nucleotídeo, uma adenina no lugar de uma timina, e por conseguinte o sexto aminoácido da cadeia da BETA-globina passa a ser valina ao invés de ácido glutâmico. Esta mutação promove uma reação hidrofóbica no tetrâmero HbS desoxigenado, resultando numa dobra entre as cadeias BETA-1 e BETA-2 de duas moléculas de hemoglobina. Esta cristalização produz um polímero que cresce e preenche o eritrócito, alterando a sua arquitetura e flexibilidade e promovendo a sua desidratação, com estresse celular físico e oxidativo. A intensidade da polimerização da HbS depende do grau e da duração da desoxigenação, da concentração de HbS e da presença de hemoglobina fetal (HbF) no eritrócito, a qual reduz a concentração de HbS. Desta forma, a gravidade da doença é determinada em parte por fatores genéticos que modulam a concentração intracelular de HbS ou HbF (FRANCESCHI, 2009; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STUART; NAGEL, 2004). A associação das hemoglobinas S e C não impede a polimerização da hemoglobina quando há baixa saturação de oxigênio e, portanto, não impede a falcização. Assim, as manifestações clínicas da hemoglobinopatia SC são semelhantes às do homozigoto (SS), mas geralmente um pouco mais brandas (SOMMER et al., 2006).

As sintomatologia da DF se dá basicamente por dois processos: a vasoclusão, com lesões por isquemia e reperfusão e a anemia hemolítica. A dor aguda que ocorre na vasoclusão

supostamente é ocasionada pelo empilhamento de eritrócitos e leucócitos na microcirculação, causando obstrução vascular e isquemia. Embora esse processo dependa da polimerização de HbS, o evento que desencadeia a obstrução vascular por eritrócitos falciformes é frequentemente inflamatório. A oclusão vascular é resultante da interação dinâmica entre os eritrócitos e o endotélio, levando a isquemia seguida de restauração do fluxo sanguíneo, a qual promove lesão tecidual adicional por reperfusão. Estes ciclos de isquemia e reperfusão causam estresse oxidativo, com ativação de oxidases celulares e inflamação, intensificando a expressão de moléculas de adesão endotelial, promovendo a síntese de citocinas inflamatórias e podendo ocasionar leucocitose. Infarto de medula óssea levando a embolização gordurosa pode contribuir para a vasclusão, particularmente nos pulmões, com consequente síndrome torácica aguda (STA) (FRANCESCHI, 2009; JANEIRO, 2011; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STUART; NAGEL, 2004).

Já a hemólise decorrente da polimerização da HbS causa anemia, fadiga e colelitíase, mas não há evidências de que contribui para uma vasculopatia progressiva. Uma associação entre o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e a intensidade da anemia hemolítica já foi documentada em adultos e crianças (ATAGA et al., 2006; DE CASTRO et al., 2008; DHAN et al., 2009; GLADWIN et al., 2004; MINNITI, 2009). Enquanto a vasclusão é importante em todos os pacientes, o papel da hemólise na fisiopatologia da DF ainda é controverso. Vale observar que durante a hemólise há liberação de hemoglobina na circulação, o que gera alguns radicais livres, como hidroxil e superóxido, que são importantes consumidores do óxido nítrico (ON). Este normalmente é produzido pelo endotélio e age na vasodilatação basal, inibe a ativação plaquetária e hemostática, bem como a expressão de moléculas de adesão intravascular. Assim, a liberação de hemoglobina no plasma durante a hemólise provavelmente inibe a ação endotelial do ON, levando a disfunção celular endotelial e resistência ao mesmo. Além disso, a hemólise libera arginase-1 eritrocitária no plasma, a qual metaboliza arginina em ornitina, reduzindo a disponibilidade do substrato requerido para a síntese de ON. A depleção crônica de arginina e ON pode contribuir para a hipercoagulabilidade observada nas doenças hemolíticas (JOHNSON et al., 1984).

### 2.1.2 Diagnóstico

O quadro clínico da DF mostra grande variabilidade, mas caracteriza-se principalmente por dor aguda, STA, hipoesplenismo, osteonecrose, nefropatia, hipertensão pulmonar, priapismo, úlcera de membros inferiores e doença cerebrovascular. O diagnóstico da doença é baseado na análise da hemoglobina através da eletroforese de hemoglobina ou cromatografia, que são técnicas de baixo custo e amplamente disponíveis (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STUART; NAGEL, 2004).

### 2.1.3 Tratamento

O manejo da doença é comumente realizado através da utilização de hidroxycarbamida, transfusão sanguínea e quelantes de ferro. A hidroxycarbamida eleva a concentração de HbF, além de reduzir a contagem de leucócitos e trombócitos, alterar a expressão de moléculas de adesão e promover a síntese de ON. Já a transfusão sanguínea pode ser utilizada para tratar as complicações agudas e crônicas da DF, pois corrige a anemia, reduz a concentração e suprime a síntese de HbS, e ainda diminui a ocorrência de hemólise. Entretanto, a transfusão sanguínea crônica está inevitavelmente associada a um excesso de ferro no organismo, com deposição do mesmo principalmente no fígado. Daí a importância da utilização de quelantes de ferro em pacientes falciformes cronicamente transfundidos (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; STUART; NAGEL, 2004).

### 2.1.4 Complicações

Dentre as complicações da DF, a crise algica é o principal motivo para admissões hospitalares, sendo mais comum em adolescentes e adultos. Episódios frequentes de crises algicas estão associados com hematócrito alto, baixa concentração de HbF, história familiar de asma e hipoxemia noturna. O tratamento das crises é baseado no uso de opiáceos (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A mais importante causa de morbidade e mortalidade na DF são as infecções, resultantes de hipoesplenismo, distúrbios na ativação do sistema complemento, deficiência de micronutrientes e isquemia tecidual. Diversas bactérias estão implicadas, incluindo *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Salmonella* não-tifo (SERJEANT; SERJEANT, 2001). O prognóstico melhorou bastante com o advento da profilaxia com penicilinas e imunização com vacinas conjugadas contra o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae* do tipo b (HALASA et al., 2007).

A DF é uma das principais causas de acidente vascular encefálico (AVE) em crianças. A maior parte está associada com vasculopatia da carótida interna distal e das artérias cerebrais médias, embora possa estar presente vasculopatia extracraniana (DEANE et al., 2010). Os principais mecanismos desta complicação parecem ser anemia, leucocitose, hipoxemia, reologia anormal causando dano endotelial, deficiência funcional do ON associada com a hemólise e alterações na regulação do fluxo sanguíneo com consequente congestão vascular (BERNAUDIN et al., 2008; O' DRISCOLL et al., 2008). A vasculopatia inicia-se na infância e pode ser detectada pelo doppler transcraniano. Uma vez detectado aumento da velocidade do fluxo sanguíneo intracraniano, a profilaxia com transfusões sanguíneas visando a manter a HbS abaixo de 30% reduz o risco de AVE em 90% (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

A STA é a segunda causa mais comum de admissões hospitalares em pacientes com DF e caracteriza-se como uma lesão pulmonar aguda com desenvolvimento de infiltrado alveolar pulmonar afetando no mínimo um segmento. É decorrente da combinação de infecção, embolismo gorduroso e vasclusão pulmonar. O tratamento envolve antibioticoterapia de largo espectro, broncodilatadores e oxigênio, além de transfusão sanguínea quando necessário (GLADWIN; VICHINSKY, 2008; STUART; NAGEL, 2004; VICHINSKY et al., 2000).

A hipertensão pulmonar é uma complicação cada vez mais identificada em pacientes falciformes adolescentes e adultos. Pode ser diagnosticada através da medida da velocidade de regurgitamento da valva tricúspide à ecocardiografia. Não há consenso sobre o seu manejo, mas fatores de risco como hipoxemia, apneia do sono, tromboembolismo pulmonar, doença pulmonar restritiva, disfunção sistólica e diastólica ventricular esquerda,

anemia profunda e sobrecarga de ferro necessitam ser detectados e tratados (ATAGA et al., 2006; DE CASTRO et al., 2008).

A disfunção cardíaca esquerda ocorre em cerca de 13% dos adultos com DF e deve-se principalmente a distúrbio diastólico, mas pode haver ainda comprometimento sistólico e doença valvular. A disfunção diastólica por si só é um fator de risco independente para mortalidade e pacientes que adicionalmente apresentam doença vascular pulmonar são considerados de alto risco (GLADWIN et al., 2004).

A lesão renal é quase inevitável no curso da DF. Há uma forte tendência de polimerização da HbS na medula renal decorrente da baixa pressão parcial de oxigênio, baixo pH e alta osmolaridade, causando desidratação eritrocitária. Disto decorre vasoclusão, com consequente infarto renal com necrose papilar e fibrose medular com glomerulosclerose focal segmentar. Hiperfiltração glomerular e disfunção tubular também ocorrem, e estão possivelmente associadas à anemia e elevada sensibilidade a prostaglandinas. A disfunção renal costuma manifestar-se em idade precoce, sendo comum a microalbuminúria na infância, enquanto cerca de 20% dos adultos desenvolvem a síndrome nefrótica com proteinúria de 24 horas acima de 3,5 g. Aproximadamente 30% dos adultos cursam com insuficiência renal crônica, que é um fator importante na mortalidade. Outras manifestações renais incluem a hematúria, carcinoma renal medular e enurese noturna. O tratamento da nefropatia deve concentrar-se no uso de hidroxycarbamida e inibidores da enzima de conversão da angiotensina em crianças com albuminúria significativa. Em estágios avançados de insuficiência renal, o transplante é o tratamento de escolha (SCHEINMAN et al., 2009).

## **2.2 HIPERTROFIA ADENOTONSILAR**

### **2.2.1 Fisiopatologia**

A função imunológica local e sistêmica das tonsilas faríngea e palatinas ainda não está totalmente esclarecida, mas a mesma persiste durante toda a infância. Estas estruturas crescem durante a infância, principalmente entre os dois e seis anos de idade, e apresentam



involução natural durante a adolescência. Uma vez que os tecidos moles ocupam mais espaço e as VAS são proporcionalmente mais estreitas, a criança apresenta maior susceptibilidade à obstrução ao fluxo aéreo (JANEIRO, 2011; POTSIC, 1992). Entre as possíveis causas de HAT destacam-se as inflamações crônicas ou agudas recorrentes das VAS, alergia respiratória e exposição a irritantes como poluentes ou fumaça (STROCKER; CARRER; SHAPIRO, 2005; YASEEN; KHAMMAS; ANBAKY, 2012).

O ronco é causado pela vibração dos tecidos faríngeos em decorrência da passagem da coluna aérea sob pressão e pode variar bastante em intensidade (POTSIC, 1992; AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013). A existência de roncos não acompanhados por alterações da oxigenação e da ventilação, por aumento do esforço respiratório ou por perturbação da estrutura e qualidade do sono, define o chamado ronco primário. Apesar de habitualmente considerado benigno, alguns autores têm demonstrado a sua associação a perturbações neurocognitivas e mesmo a alterações cardiovasculares. O ronco pode estar associado com pausas respiratórias acompanhadas de esforço da musculatura toracoabdominal, caracterizando a SAOS (JANEIRO, 2011; MIRANDA, 2013). A SAOS é definida como uma obstrução parcial prolongada e/ou obstrução completa intermitente da VAS que perturba a ventilação e o padrão normal do sono e ocorre em cerca de 2% das crianças (JANEIRO, 2011; KINDERMANN; ROITHMANN; LUBIANCA NETO, 2008; MIRANDA, 2013).

### 2.2.2 Diagnóstico

A HAT pode causar graus variáveis de obstrução nas VAS, e pode não ser diagnosticada por longos períodos, pois os seus principais sinais, como o ronco e o padrão irregular da respiração, podem aparecer apenas durante o sono. Além disso, os pais podem interpretar essas manifestações como um problema meramente social e, dessa maneira omitir do médico essa informação durante a consulta. A maior parte das crianças com HAT são respiradoras bucais e frequentemente apresentam rinorreia mucopurulenta crônica. Costumam ainda apresentar dificuldade na alimentação e déficit de crescimento (MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992).

Crianças com DRS são frequentemente descritas por seus pais como tendo um sono inquieto e moverem-se frequentemente na cama. Estas crianças muitas vezes despertam e levantam-se à noite, dificultando o sono dos próprios pais. Quando deitadas, assumem uma posição de hiperextensão cervical para facilitar a abertura da faringe. Algumas podem ainda apresentar sonambulismo e enurese noturna (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992). Ao contrário dos adultos com DRS, a sonolência diurna excessiva é pouco frequente na criança, sendo mais comuns os problemas cognitivos e comportamentais, descrevendo-se as mesmas como desatentas, agitadas, de temperamento difícil e com dificuldade de aprendizagem (JANEIRO, 2011; TAGAYA et al., 2012).

O diagnóstico de HAT deve ser pesquisado inicialmente durante a anamnese, quando os pais deverão relatar os sinais e sintomas respiratórios diurnos e noturnos da criança (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; POTSIC, 1992).

Em vigília, o exame físico destas crianças pode ser normal ou pode haver alterações, como respiração bucal, fácies adenoideano (boca aberta, protusão da língua, narinas antevertidas), malformações crânio-faciais, hipertrofia das conchas nasais inferiores e aumento volumétrico das tonsilas palatinas. É importante excluir a existência de retração esternal ou alterações da coluna. Nas últimas décadas tem aumentado a associação de obesidade e SAOS na infância, acompanhando a prevalência global crescente daquela e modificando a etiopatogenia dos DRS (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013).

Dentre os exames complementares pode-se utilizar a radiografia do cavum em perfil, com a qual é possível visualizar o tamanho relativo das tonsilas faríngea e palatinas, assim como a coluna aérea na rinofaringe e orofaringe. Entretanto, expõe o paciente a radiação, não possui até o momento uma padronização para a sua avaliação, permite apenas uma visualização bidimensional das estruturas e sofre a influência de movimentos respiratórios e da posição do paciente. Já a vídeo-endoscopia nasal possibilita a observação de toda a VAS e do grau de obstrução coanal causado pela tonsila faríngea, sem expor o paciente à radiação (KINDERMANN; ROITHMANN; LUBIANCA NETO, 2008; PARIKH, 2006; POTSIC, 1992; TAGAYA et al., 2012; YASEEN; KHAMMAS; ANBAKY, 2012). Em relação às tonsilas palatinas, o método de avaliação mais utilizado é a visualização direta das mesmas na cavidade oral com uso de luz frontal e abaixador de língua, o que permite estabelecer o grau de obstrução na orofaringe, variando de zero a quatro (BRODSKY, 1989).

A polissonografia (PSG) de noite inteira é o método de referência para o diagnóstico de DRS, sendo a única técnica capaz de quantificar a perturbação respiratória e a sua relação com as alterações do sono. Pode ser realizada em crianças de todas as idades, desde que os laboratórios disponham de equipamentos adequados e recursos humanos com treinamento em pediatria. São avaliadas variáveis neurofisiológicas (eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma), respiratórias (roncos, movimentos torácicos e abdominais, fluxo e pressão oronasais, oximetria de pulso e capnografia) e outras, dependendo da situação clínica. No entanto, o custo para execução em estudos epidemiológicos e o número insuficiente de laboratórios e técnicos especializados em distúrbios do sono em criança levam a um tempo de espera prolongado, incentivando a utilização de outros instrumentos de rastreamento. O uso de questionários para avaliação é útil, uma vez que permite a padronização, uniformização e reprodutibilidade das medidas propostas (FERREIRA et al., 2009; JANEIRO, 2011).

Bruni et al. (1996) publicaram o questionário “Escala de Distúrbios do Sono em Crianças” (EDSC), que avalia uma variedade de padrões de comportamento relacionados ao sono das crianças. Este instrumento é reprodutível e validado, apresenta consistência interna e é capaz de distinguir seis grupos de distúrbios do sono (os tipos mais comuns) entre crianças e adolescentes: distúrbios de início e manutenção do sono, DRS, distúrbios do despertar, distúrbios da transição sono-vigília, sonolência excessiva diurna e hiperidrose do sono. A EDSC é um instrumento simples, de aplicação fácil e rápida, que apresenta uso potencial não somente na prática clínica como também em estudos populacionais no Brasil (FERREIRA et al., 2009). Foi originalmente validada numa amostra de 1157 crianças e adolescentes saudáveis da população geral, com idade de seis a 16 anos. Entretanto, alguns autores utilizaram-na em crianças pré-escolares e concluíram preliminarmente tratar-se de um instrumento adequado e útil também para esta faixa etária (ROMEO et al., 2013; SIMOLA et al., 2010).

### 2.2.3 Tratamento

O tratamento da HAT como causa de obstrução de VAS é a adenotonsilectomia. A melhora do quadro obstrutivo costuma ser marcante e imediata. Muitos estudos demonstraram

seus benefícios sobre o padrão de sono e comportamento (WEI et al., 2007), qualidade de vida (LIMA; SILVA; FREITAS, 2008; STEWART et al., 2005), rendimento escolar (GOZAL, 1998), desenvolvimento pôndero-estatural (BONUCK, 2009; FERNANDES et al., 2008), resistência vascular pulmonar medida por ecocardiografia (NAIBOGLU et al., 2008), insulinemia e metabolismo lipídico (GOZAL; CAPDEVILA; KHEIRANDISH-GOZAL, 2008) e enurese (BASHA et al., 2005). O paciente pode ser submetido a cirurgia em regime ambulatorial, entretanto se há fatores de risco como idade inferior a três anos, SAOS grave, anomalias craniofaciais e doenças neuromusculares, pode-se requerer internamento hospitalar e, por vezes, observação em unidade de terapia intensiva (COLEMAN, 1999; POTSIC, 1992).

#### 2.2.4 Complicações

As complicações mais graves relacionadas à HAT são a hipertensão pulmonar e o *cor pulmonale*. A fisiopatologia da hipertensão pulmonar desencadeada pela HAT encontra-se fundamentada na obstrução crônica das VAS por um aumento exagerado da massa linfóide, promovendo um estreitamento da coluna aérea. Dessa forma, ocorre hipoventilação pulmonar e consequente retenção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e hipoxemia. A retenção de CO<sub>2</sub> acarreta broncoconstrição pulmonar, aumentando o esforço respiratório, enquanto a hipoxemia produz vasoconstrição pulmonar e consequente aumento da pressão da artéria pulmonar, caracterizando a hipertensão pulmonar. Em uma pesquisa realizada com crianças de dois a 14 anos de idade e com diagnóstico de HAT, foi detectada uma frequência de hipertensão pulmonar em 7,14% delas, sendo a mesma revertida após adenotonsilectomia (SEBUSIANI et al., 2003). Um outro estudo estimou em cerca de 25% a prevalência de *cor pulmonale* em crianças com SAOS (BROUILLETE; FERNBACH; HUNT, 1982).

### 2.3 ANEMIA FALCIFORME E HIPERTROFIA ADENOTONSILAR

A HAT é o fator de risco mais importante para a SAOS pediátrica. A SAOS é um DRS em que ocorrem episódios de colapso das VAS com consequente cessação do fluxo

aéreo, dessaturação de oxiemoglobina e má qualidade do sono. É um problema comum na infância, com prevalência de 1% a 5% e associada a diversas complicações como problemas comportamentais, sonolência diurna, déficit cognitivo, alterações cardiovasculares e baixa qualidade de vida (MARCUS et al., 2012a; MARCUS et al., 2012b). A DF é caracterizada por hemólise crônica e complicações relacionadas a vasclusão. Um dos principais fatores desencadeantes de vasclusão é a dessaturação de oxiemoglobina, que está associada a várias complicações da DF, como crises álgicas, elevado risco de eventos cerebrovasculares, disfunção cognitiva e STA (DAVIES et al., 1989; HARGRAVE et al., 2001; HOLLOCKS et al., 2012; KIRKHAM et al., 2001; RACKOFF et al., 1993). Como a dessaturação de oxiemoglobina é comum à DF e à SAOS, a relação entre estas duas entidades nosológicas é de sumo interesse (ROSEN et al., 2014; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010; STRAUSS et al., 2012; WARRIER; CHAUHAN; ATHALE, 2010).

A vasclusão na DF envolve múltiplos mecanismos como polimerização da HbS, interações entre os eritrócitos falciformes e as células endoteliais, reatividade vascular, ativação leucocitária e hipercoagulabilidade. Destes, o principal fator é a polimerização. Sabe-se que a hipóxia é uma das suas causas, mas é pouco provável que a dessaturação de oxiemoglobina que ocorre na SAOS seja suficiente para provocá-la. Entretanto a acidose respiratória também é comum na SAOS e o íon hidrogênio desloca a curva de dissociação da oxiemoglobina para a direita (efeito de Bohr), alterando o equilíbrio entre as conformações oxigenadas e desoxigenadas da hemoglobina, levando a um aumento da concentração desta última, menos solúvel. Além disso, o 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) também desenvolve um papel neste equilíbrio, reduzindo a afinidade por oxigênio da hemoglobina desoxigenada em resposta à hipóxia. Níveis elevados de 2,3-DPG são detectados em pacientes com SAOS (OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009).

A aderência anormal das células falciformes ao endotélio pode iniciar e aumentar a frequência de episódios vasclusivos. Essa anormalidade decorre tanto de alterações na membrana das células como de fatores plasmáticos. Causas de ativação ou lesão de endotélio levam a um aumento da sua adesividade, a exemplo de vírus, trombina e interleucina-1. Há evidências de disfunção endotelial na SAOS, possivelmente mediada por hipóxia, geração de radicais reativos ao oxigênio e ativação simpática. Vários dos mediadores implicados na

aderência endotelial anormal na DF estão elevados na SAOS, como a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), fator de Von Willebrand e P-seletina (JANEIRO, 2011; OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009).

Na DF há um estado de hipercoagulabilidade, com aumento da atividade da trombina, fibrinólise e ativação plaquetária. A falcização do eritrócito resulta numa expressão exagerada de fosfatidilserina em sua superfície, com ativação da cascata da coagulação. A trombina ativa o endotélio, resultando em aumento da expressão de moléculas citoadesivas e pró-coagulantes. A contração celular endotelial induzida por trombina expõe a matriz destas células, levando a intensificação da adesividade. Além disto, a trombina promove vasoconstrição. Pacientes com SAOS também demonstram hipercoagulabilidade, com aumento da atividade plaquetária, níveis elevados de fibrinogênio plasmático, de fatores VII e XII ativados, complexos trombina-antitrombina e de “ativador inibidor de plasminogênio-1” (OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010).

Há um lapso temporal entre a desoxigenação da HbS e a sua polimerização, e isto normalmente excede o tempo de trânsito na microcirculação. Assim, na maioria das células não há formação de polímeros, a não ser que o tempo de trânsito na microcirculação esteja aumentado (MOZZARELI et al., 1987; OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009). O ON é um potente dilatador vascular produzido no endotélio e há evidências de que a redução dos seus níveis está associada à severidade dos episódios vasoclusivos (LOPEZ et al., 1996). A hipóxia induz as células endoteliais a produzir o vasoconstritor endotelina-1 (ET-1) (FALLER, 1999). Na SAOS o nível de ON circulante está reduzido, enquanto o de ET-1 encontra-se elevado. Esta combinação causa vasoconstrição na microcirculação com consequente aumento do seu tempo de trânsito (OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009).

A redução da deformabilidade do eritrócito e aumento da viscosidade sanguínea alteram as suas propriedades de fluxo e prolongam o tempo de trânsito microvascular (OKOLI; IRANI; HORVATH, 2009; SCHMALZER et al., 1987). Na SAOS os eritrócitos demonstram aumento da sua adesividade e agregação, e redução da sua deformabilidade. A viscosidade sanguínea e o hematócrito estão elevados na SAOS, o que está inversamente relacionado com a saturação noturna de oxigênio (HOFFSTEIN et al., 1994).

Leucócitos polimorfonucleares influenciam o processo vasoclusivo de diversas formas, incluindo redução da sua deformabilidade, aderência a eritrócitos falciformes, participação na geração de *gaps* entre as células endoteliais e aderência ao endotélio (LIPOWSKY; SHEIKH; KATZ, 1987). Uma taxa de mortalidade maior entre pacientes falcêmicos com elevadas contagens de leucócitos sugerem o seu papel na vasoclusão. A SAOS está associada a neutrofilia e ativação neutrofílica (RYAN; TAYLOR; McNICHOLAS, 2005; SCHULZ et al., 2000).

A prevalência de SAOS em crianças com DF não está bem definida, sendo estimada entre 10% e 79% (FINCH et al., 2013), embora ainda não esteja comprovado se é mais frequente nestes pacientes. Também não há certeza se os mesmos sinais, sintomas e fatores de risco associados à SAOS são importantes para a pesquisa de DRS em crianças com DF (MARCUS et al., 2012a).

Samuels et al. (1992) estudaram uma coorte de 53 pacientes com DF (49 homozigotos e 4 heterozigotos HbS-Talassemia). Destes, 29 (55%) foram considerados possíveis portadores de SAOS de acordo com o relato de roncos e tamanho avantajado das tonsilas palatinas, dos quais 14 tiveram diagnóstico considerado confirmado através da monitorização de 12 horas de sono, que contou com oximetria de pulso, ondas fotopletismográficas de pulso das quais a saturação de oxigênio era derivada, movimentos da parede torácica por indutância respiratória pletismográfica, cápsula de expansão de volume abdominal e aferição da pressão parcial de CO<sub>2</sub> exalado ao final da expiração. Outros quatro pacientes sem suspeita diagnóstica de SAOS pela anamnese e exame físico, receberam diagnóstico positivo após a avaliação do sono. Dentre os 18 pacientes com diagnóstico de SAOS, 17 tiveram indicação de adenotonsilectomia, sendo que um deles recusou o tratamento. Dos 16 pacientes submetidos a cirurgia, 15 foram reavaliados através da mesma monitorização do sono, observando-se que todos apresentaram melhora parcial ou total da sintomatologia de obstrução das VAS.

Rosen et al. (2014) realizaram um estudo transversal multicêntrico baseado numa coorte de crianças e adolescentes com DF homozigotas (95%) ou heterozigotas HbS-talassemia (5%) de quatro a 18 anos de idade, que foram submetidas a questionário, exame físico e PSG em laboratório do sono, sendo encontrada uma prevalência de SAOS de 41% para um IAHO $\geq$ 1 e de 10% para um IAHO $\geq$ 10. Os fatores de risco com significância

estatística para ambos os grupos foram o ronco habitual e valores da oximetria de pulso na vigília abaixo de 96%. Outros fatores pesquisados foram: história familiar de SAOS, adenotonsilectomia prévia e outras condições alérgicas e inflamatórias, como asma, atopia e exposição ambiental ao tabaco.

Strauss et al. (2012) compararam 36 crianças com DF a um grupo controle pareado para idade, gênero, etnicidade e altura. Foi utilizada ressonância magnética (RM) de cabeça e pescoço para estudar as dimensões das VAS e o volume das estruturas linfoides desta região (tonsilas faríngea e palatinas, nódulos retrofaríngeos e linfonodos cervicais profundos). Além disso, todos os pacientes do grupo-estudo e 20 pacientes do grupo-controle foram submetidos a PSG intralaboratorial de noite inteira. Os achados da RM permitiram concluir que as crianças falcêmicas apresentam redução do volume das VAS e aumento dos tecidos linfoides da região. A PSG demonstrou SAOS em 19,4% do grupo-estudo enquanto nenhum paciente do grupo-controle recebeu este diagnóstico.

Brooks et al. (1996) não demonstraram associação entre crises álgicas e SAOS em pacientes com AF. Para obtenção deste resultado os autores compararam dois grupos de pacientes com AF, sendo que só os pacientes de um dos grupos apresentavam crises álgicas intensas, levando a internações hospitalares, enquanto o outro grupo as apresentava de forma branda, requerendo apenas tratamento ambulatorial.

Um trabalho prospectivo visou determinar a prevalência de HAT obstrutiva em crianças e adolescentes com AF, bem como investigar as associações entre HAT e os níveis de hemoglobina anual média e entre tonsilites de repetição e crises álgicas nestes pacientes. Os resultados demonstraram prevalência de HAT obstrutiva de 55,3% e associação entre tonsilites de repetição e crises álgicas, enquanto não houve associação entre os níveis de hemoglobina anual média e a presença de HAT (SALLES et al., 2009).

Para testar a hipótese de que problemas cardíacos em crianças com AF são relacionado a DRS, Johnson et al. (2010) estudaram 44 pacientes de quatro a 18 anos com AF, sendo os mesmos avaliados através de ecodopplercardiografia, oximetria de cinco minutos durante a vigília e PSG de noite inteira, todos realizados num prazo máximo de sete dias. Foi observada hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo em 46% dos pacientes. O índice de massa ventricular esquerda, após ajustes multivariados, foi inversamente relacionado à saturação média de oxigênio em vigília ou durante o sono. Ainda foi observada associação



entre disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e baixa saturação da oxiemoglobina (no sono e na vigília).

Em uma análise retrospectiva de 28 crianças com DF que foram submetidas a avaliação diagnóstica de SAOS devido a história de roncos, com ou sem HAT, oito tiveram o diagnóstico confirmado através da PSG e foram encaminhadas para adenotonsilectomia. Um seguimento de seis meses demonstrou melhora do ronco, da qualidade do sono e da assiduidade escolar, além de redução da frequência de crises vasclusivas (WARRIER; CHAUHAN; ATHALE, 2010).

Finch et al. (2013) estudaram retrospectivamente 13 pacientes de dois a 16 anos com DF submetidos a adenotonsilectomia para tratamento da SAOS. Comparando-se a PSG pré-operatória com a pós-operatória, observou-se melhora da qualidade do sono, com redução acentuada dos eventos apneicos e incremento significativo da saturação da oxiemoglobina. Os parâmetros hematológicos e as manifestações clínicas da hemoglobinopatia não apresentaram alterações significativas.

### **3 OBJETIVOS**

- Verificar a frequência de HAT em pré-escolares portadores de DF.
- Observar se há associação entre HAT e idade dentro da faixa etária estudada.
- Avaliar se a subescala de DRS associa-se ao diagnóstico de HAT em pré-escolares com ou sem DF.
- Correlacionar a presença de HAT com características e complicações clínicas nos pré-escolares portadores de DF.

## **4 CASUISTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional analítico, constituído por um grupo-estudo composto por crianças com DF, e de um grupo-controle formado por crianças sem a referida doença. O período de avaliação das crianças foi de janeiro de 2014 a junho de 2015.

### **4.2 Local do Estudo**

O Estudo foi realizado no município de Aracaju, capital do estado de Sergipe, situado na região nordeste do Brasil. As crianças do grupo-estudo foram avaliadas no ambulatório pediátrico de DF do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, enquanto o grupo-controle constituiu-se de crianças frequentadoras de duas creches: Berenice Campos (da rede municipal) e Professora Jó (da rede particular), ambas situadas em bairros periféricos do município.

### **4.3 População de Estudo**

O grupo-estudo foi formado por 48 crianças com o diagnóstico de DF, das quais 40 eram portadoras de AF e oito apresentavam hemoglobinopatia SC. O grupo-controle constituiu-se de 35 crianças sem o diagnóstico de DF. Os participantes do grupo-estudo foram recrutados pelo próprio pesquisador durante as consultas de rotina realizadas no ambulatório pediátrico de DF do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Para o recrutamento das crianças do grupo-controle, foram enviadas cartas-convite aos pais e/ou responsáveis legais dos alunos das duas creches. Aqueles que se interessavam pela avaliação deveriam comparecer em data previamente marcada.

#### 4.4 Coleta de Dados

Os pais e/ou responsáveis pelas crianças que se dispuseram a colaborar com o estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, em seguida responderam às três questões relacionadas aos DRS na EDSC. Após, as crianças foram submetidas a orofaringoscopia com iluminação frontal utilizando-se fotóforo convencional de marca Missouri® e abaixador de língua, bem como a vídeo-endoscopia nasal com nasofibroscópio Machida® de 3,2 mm ENT-30PIII, acoplado a fonte de luz LED portátil da Lumen® e a microcâmera digital Optice Pro-HD II® fabricada pela Pillertech Equipamento LTDA, com registro das imagens para posterior análise.

#### 4.5 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão no grupo-estudo foram: ter diagnóstico de DF confirmado pela análise quantitativa de hemoglobina, realizada através da eletroforese de hemoglobina ou da cromatografia líquida de alta performance; ter idade entre dois e seis anos; e estar clinicamente estável. Os critérios de inclusão no grupo-controle foram: não ter diagnóstico de DF; e ter idade entre dois e seis anos.

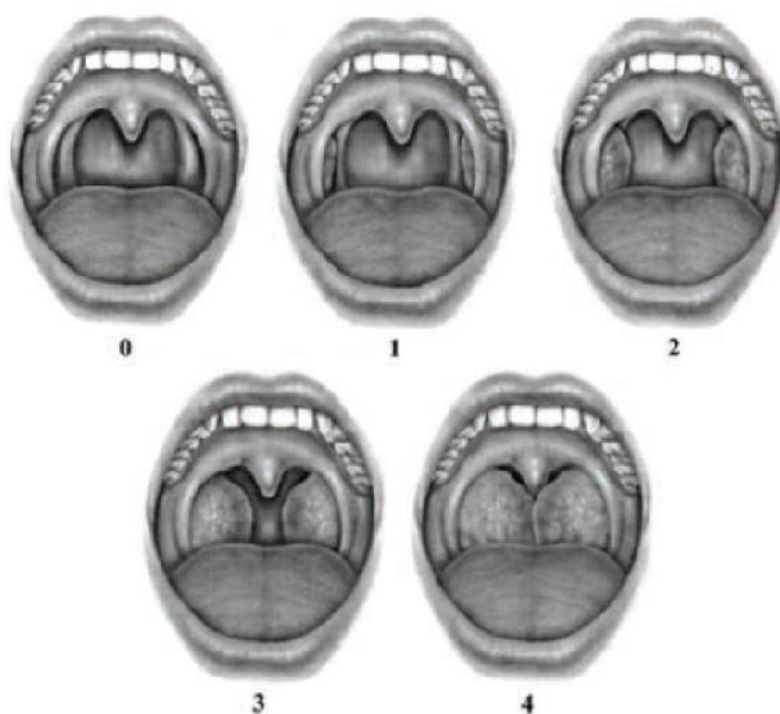
#### 4.6 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: possuir malformações crânio-faciais; doenças debilitantes; trauma crânio-facial recente; cirurgia de adenoidectomia e/ou tonsilectomia palatina prévia; e apresentar infecção durante a avaliação ou terapia sistêmica com corticosteroides.

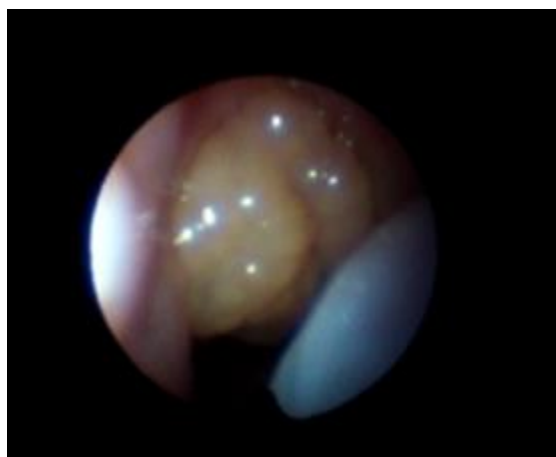
#### 4.7 Variáveis Analisadas

Foram analisadas nos dois grupos as variáveis gênero, idade, presença ou não de HAT e escore na subescala de DRS da EDSC. Nas crianças com DF analisou-se ainda a percentagem de HbF, idade da criança quando do aparecimento dos primeiros sintomas específicos de DF, histórico de transfusões sanguínea, bem como de internamento hospitalar decorrente de crise algica, ocorrência de AVE e de STA. Como sintomas específicos de DF foram considerados: infarto ósseo agudo (dactilite, crise algica ou necrose óssea avascular), sequestro esplênico agudo, hiperesplenismo, crise aplástica, septicemia ou meningite pneumocócicas e AVE. A definição considerada de sequestro esplênico agudo foi a de redução aguda da hemoglobina associada a um aumento volumétrico perceptível do baço (BAINBRIDGE et al., 1985). As tonsilas palatinas foram classificadas segundo critérios de Brodsky (1989) em: grau zero: tonsilas palatinas situadas dentro das lojas tonsilares; grau um: tonsilas situadas além das lojas tonsilares, ocupando menos que 25% do espaço aéreo da orofaringe; grau dois: tonsilas ocupando mais que 25% e menos que 50% do espaço orofaríngeo; grau três: tonsilas ocupando mais que 50% e menos que 75% do espaço orofaríngeo; grau quatro: tonsilas ocupando mais que 75% do espaço orofaríngeo. Foram consideradas obstrutivas as tonsilas palatinas grau três ou quatro (Figura 1). Em relação à tonsila faríngea (adenóide), foram usados dois limiares de oclusão para que a mesma fosse considerada obstrutiva: quando havia oclusão coanal mínima de 70% (VALERA et al., 2005) (Figura 2) e quando havia obstrução coanal mínima de 50% (BRODSKY, 1989; SALLES et al., 2009). Foram diagnosticadas com HAT as crianças com adenóide e/ou tonsilas palatinas obstrutivas (SALLES et al., 2009).

A EDSC, que avalia uma variedade de padrões de comportamento relacionados ao sono das crianças apresenta seis subescalas para o diagnóstico de: parassonias, dificuldade para iniciar e manter o sono, DRS, sonolência diurna excessiva, hiperidrose e sono não restaurador. As seis subescalas somam 26 questões com pontuação que varia de 1 (nunca) até 5 (sempre) (BRUNI et al., 1996). Na presente pesquisa optou-se por trabalhar apenas com a subescala dos DRS, consequentemente o escore total pode variar entre três e quinze (Figura 3).



**Figura 1-Escala de Brodsky**  
**Fonte: MIRANDA, G. N. (2013)**



**Figura 2-Tonsila Faríngea Obstruindo  
aproximadamente 70% das coanas**  
**Fonte: Imagens do Estudo**

	Nunca	Ocasionalmente (1 ou 2 vezes por mês)	Algumas vezes (1 ou 2 vezes por semana)	Quase sempre (3 ou 5 vezes por semana)	Sempre (todos os dias)
13. A criança não respira bem durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
14. A criança pára de respirar por alguns instantes durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
15. A criança ronca	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )

**Figura 3-Subescala de Distúrbios Respiratórios do Sono da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças**

**Fonte: FERREIRA, V. R. (2009)**

#### 4.8 Tratamento Estatístico dos Dados

Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 16, sendo verificada ausência de distribuição normal da amostra através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Foram aplicados os testes de Mann-Whitney para variáveis contínuas, como idade, escore na subescala do sono da EDSC e percentagem de HbF. Para as demais análises foi utilizado o teste de qui-quadrado. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

#### 4.9 Aspectos Éticos

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe sob o protocolo CAAE: 23646413.6.0000.5546.

## 5 RESULTADOS

Um total de 48 crianças do ambulatório pediátrico de DF foram consideradas elegíveis para o grupo-estudo, sendo 22 meninos e 26 meninas (Tabela 1). Destas, 40 tinham diagnóstico de AF, enquanto oito eram portadoras de hemoglobinopatia SC. O grupo-controle foi constituído de 35 crianças (27 meninos e oito meninas), não havendo diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,369$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1- Distribuição por gênero das crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme**

Gênero	Com DF		Sem DF	
	N	(%)	N	(%)
Masculino	22	45,8	27	77,1
Feminino	26	54,2	8	22,9
TOTAL	48	100	35	100

As médias de idade dos grupos de estudo e controle foram, respectivamente, 4,04 anos (desvio-padrão  $\pm 1,458$ ) e 4,25 anos (desvio-padrão  $\pm 1,12$ ), sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,5764$ ) (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2- Distribuição por idade das crianças com diagnóstico de doença falciforme**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	11	22,9
03	07	14,6
04	08	16,7
05	13	27,1
06	09	18,7
TOTAL	48	100

Média = 4,04; DP = 1,458; Mediana = 4,0



**Tabela 3- Distribuição por idade das crianças sem diagnóstico de doença falciforme**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	02	5,7
03	08	22,9
04	08	22,9
05	13	37,1
06	04	11,4
TOTAL	35	100

Média = 4,25; DP = 1,12; Mediana = 4,0

Como se observa na tabela 4, considerando-se obstrutivas as tonsilas faríngeas que ocupavam no mínimo 70% das coanas, 12 crianças do grupo-estudo (25%) e sete crianças do grupo-controle (20%) apresentaram HAT, não havendo diferença significativa entre as frequências nos dois grupos ( $p=0,246$ ).

**Tabela 4- Frequência de hipertrofia adenotonsilar (HAT) em crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme (DF), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

HAT	Com DF		Sem DF	
	N	(%)	N	(%)
Sim	12	25	07	20
Não	36	75	28	80
TOTAL	48	100	35	100

Quando foram consideradas obstrutivas as tonsilas faríngeas que ocluía 50% ou mais das coanas, observou-se que HAT ocorreu em 18 crianças do grupo-estudo (37,5%) e em 13 crianças do grupo-controle (37,1%), também sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (0,061) (tabela 5).

**Tabela 5- Frequência de hipertrofia adenotonsilar (HAT) em crianças com e sem diagnóstico de doença falciforme (DF), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

HAT	Com DF		Sem DF	
	N	(%)	N	(%)
Sim	18	37,5	13	37,1
Não	30	62,5	22	62,9
TOTAL	48	100	35	100

Analisando-se se havia associação entre HAT e idade entre as crianças portadoras de DF, observou-se que tanto utilizando-se o critério de obstrução coanal mínima de 70% quanto o de 50%, não houve associação estatisticamente significativa entre as duas variáveis. ( $p=0,831$  e  $p=0,166$  respectivamente) (Tabelas 6 e 7).

**Tabela 6- Distribuição por idade das crianças com os diagnósticos de doença falciforme e hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	01	8,3
03	01	8,3
04	03	25
05	04	33,3
06	03	25
TOTAL	12	100

**Tabela 7- Distribuição por idade das crianças com os diagnósticos de doença falciforme e hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	05	27,8
03	01	5,6
04	03	16,7
05	05	27,8
06	04	22,2
TOTAL	18	100

No grupo-controle foi encontrada associação entre idade e HAT quando se consideraram obstrutivas as tonsilas faríngeas com oclusão coanal mínima de 70% ( $p=0,043$ ), mas não quando o percentual considerado obstrutivo era de 50% ( $p=0,241$ ) (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 8- Distribuição por idade das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	00	0
03	01	14,3
04	01	14,3
05	04	57,1
06	01	14,3
TOTAL	07	100

**Tabela 9- Distribuição por idade das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

Idade (anos)	Pacientes	
	N	(%)
02	01	7,7
03	04	30,8
04	03	23,1
05	04	30,8
06	01	7,7
TOTAL	13	100

O escore da subescala de DRS da EDSC variou de três a 11 em ambos os grupos. No grupo-estudo, a média foi 4,79 ( $DP \pm 2,50$ ), sendo 4,19 ( $DP \pm 1,72$ ) entre as crianças sem HAT e 6,5 ( $DP \pm 3,40$ ) entre as crianças com HAT, quando consideradas obstrutivas as tonsilas faríngeas ocluindo as coanas a partir de 70%. Já quando se utilizava o critério de 50% de obstrução, a média foi de 4,3 ( $DP \pm 1,77$ ) entre as crianças sem HAT e de 5,11 ( $DP \pm 3,16$ ) entre as crianças com HAT. Independentemente do critério de obstrução adotado, houve significância estatística para a associação entre as duas variáveis ( $p=0,0025$  e  $p=0,008$ , respectivamente) (Tabelas 10 e 11).

**Tabela 10- Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças com o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

Escore na subescala DRS da EDSC	HAT		
	NÃO	SIM	TOTAL
03	23 (63,9%)	5 (47,1%)	28 (58,3%)
04	1 (2,80%)	0	1 (2,10%)
05	2 (5,60%)	1 (8,30%)	3 (6,30%)
06	1 (2,80%)	0	1 (2,10%)
07	9 (25,0%)	1 (8,30%)	10 (20,8%)
08	0	1 (8,30%)	1 (2,10%)
09	0	0	0
10	0	1 (8,30%)	1 (2,10%)
11	0	3 (25,0%)	3 (6,30%)
TOTAL	36 (100%)	12 (100%)	48 (100%)

**Tabela 11- Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças com o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

Escore na subescala DRS da EDSC	HAT		
	NÃO	SIM	TOTAL
03	19 (63,3%)	9 (50,0%)	28 (58,3%)
04	0	1 (5,60%)	1 (2,10%)
05	2 (6,70%)	1 (5,60%)	3 (6,30%)
06	1 (3,30%)	0	1 (2,10%)
07	8 (26,7%)	2 (11,1%)	10 (20,8%)
08	0	1 (5,60%)	1 (2,10%)
09	0	0	0
10	0	1 (5,60%)	1 (2,10%)
11	0	3 (16,7%)	3 (6,30%)
TOTAL	30 (100%)	18 (100%)	48 (100%)

No grupo-controle, o escore médio foi 5,23 ( $DP \pm 2,81$ ), sendo 4,44 ( $DP \pm 2,2$ ) entre as crianças sem HAT e 7,87 ( $DP \pm 2,89$ ) entre as crianças com HAT quando se consideravam obstrutivas as tonsilas faríngeas ocluindo as coanas em no mínimo 70%. Já quando se utilizava o critério de 50% de obstrução, a média foi de 4,45 ( $DP \pm 2,03$ ) entre as crianças sem HAT e de 6,53 ( $DP \pm 3,32$ ) entre as crianças com HAT. Houve significância estatística utilizando-se qualquer dos critérios de obstrução ( $p=0,0026$  e  $p=0,0018$ , respectivamente) (Tabelas 12 e 13).

**Tabela 12- Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

Escore na subescala DRS da EDSC	HAT		
	NÃO	SIM	TOTAL
03	15 (53,6%)	0	15 (42,9%)
04	4 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (14,3%)
05	3 (10,7%)	1 (14,3%)	4 (11,4%)
06	2 (7,14%)	0	2 (5,70%)
07	1 (3,57%)	0	1 (2,86%)
08	1 (3,57%)	1 (14,3%)	2 (5,71%)
09	0	0	0
10	1 (3,57%)	2 (28,6%)	3 (8,57%)
11	1 (3,57%)	2 (28,6%)	3 (8,57%)
TOTAL	28 (100%)	7 (100%)	35 (100%)

**Tabela 13- Distribuição quanto ao escore da subescala de distúrbios respiratórios do sono (DRS) da Escala de Distúrbios do Sono em Crianças (EDSC) das crianças sem o diagnóstico de doença falciforme e com e sem hipertrofia adenotonsilar (HAT), considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

Escore na subescala DRS da EDSC	HAT		
	NÃO	SIM	TOTAL
3	11 (50,0%)	4 (30,8%)	15 (42,9%)
4	3 (13,6%)	2 (15,4%)	5 (14,3%)
5	3 (13,6%)	1 (7,70%)	4 (11,4%)
6	2 (9,10%)	0	2 (5,70%)
7	1 (4,50%)	0	1 (2,90%)
8	1 (4,50%)	1 (7,70%)	2 (5,70%)
9	0	0	0
10	0	3 (23,1%)	3 (8,60%)
11	1 (4,50%)	2 (15,4%)	3 (8,60%)
TOTAL	28 (100%)	7 (100%)	35 (100%)

Em relação a complicações e características clínicas da DF, observou-se que houve associação entre HAT e uma maior porcentagem de HbF, independentemente de se considerarem obstrutivas as tonsilas faríngeas que oclussem 70% ou 50% das coanas. Entretanto, vale ressaltar que somente 34 crianças possuíam esta informação no prontuário. Destas, nove apresentavam HAT considerando-se 70% como obstrução mínima causada pela tonsila faríngea, ao passo que este número subia para 12 quando o critério de 50% de obstrução era adotado. Quanto à idade da criança quando se iniciaram os sintomas específicos de DF, histórico de transfusões sanguíneas e internações hospitalares decorrentes de crises álgicas, não houve diferença estatisticamente significativa entre as crianças com ou sem HAT por nenhum dos critérios de obstrução adenoideana. No tocante à ocorrência de AVE, o mesmo estava presente no histórico de apenas uma criança, portadora de HAT pelos dois critérios de oclusão coanal. Duas crianças com HAT, também independentemente do critério

de obstrução adotado, haviam apresentado STA, sendo que uma delas foi a mesma criança com histórico de AVE (Tabelas 14 e 15).

**Tabela 14- Características e complicações clínicas da doença falciforme em crianças com e sem hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 70% de oclusão coanal**

<i>Características e complicações clínicas da doença falciforme</i>	HAT		
	NÃO	SIM	Valor de p
Hemoglobina Fetal (%)	13,95(±7,79)	20,3(±13,05)	<0,001
Média de idade quando do início dos sintomas (anos)	1,77(±1,65)	2,17(±1,72)	0,614
Histórico de transfusão sanguínea (número de crianças)	28 (77,7%)	10 (83,3%)	0,682
Histórico de internações decorrentes de crises algicas (número de crianças)	32 (88,8%)	11 (91,6%)	0,785
Histórico de acidentes vasculares encefálicos	0	1 (8,33%)	-
Histórico de Síndrome torácica aguda	0	2 (16,7%)	-



**Tabela 15- Características e complicações clínicas da doença falciforme em crianças com e sem hipertrofia adenotonsilar, considerando-se obstrutivas tonsilas faríngeas com no mínimo 50% de oclusão coanal**

<i>Características e complicações clínicas da doença falciforme</i>	HAT		
	NÃO	SIM	Valor de p
Hemoglobina Fetal (%)	14,51(±8,29)	20,17(±11,7)	<0,001
Média de idade quando do início dos sintomas (anos)	1,96 (±1,73)	1,72(±1,59)	0,833
Histórico de transfusão sanguínea (número de crianças)	23 (76,7%)	14 (77,7%)	0,308
Histórico de internações decorrentes de crises algicas (número de crianças)	24 (80,0%)	17 (94,4%)	0,494
Histórico de acidentes vasculares encefálicos	0	1 (5,55%)	-
Histórico de Síndrome torácica aguda	0	2 (11,1%)	-

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que os grupos foram comparáveis, visto que ambos apresentaram distribuição de gêneros e idades estatisticamente semelhantes. E ainda que haja uma proporção sensivelmente maior de meninos no grupo-controle, isto provavelmente não interferiria na frequência de HAT, pois como já demonstrado em diversos estudos, a mesma apresenta prevalência semelhante entre os gêneros (FINCH et al., 2013; GUILLEMINAULT et al., 2007; KINDERMANN; ROITHMANN; LUBIANCA, 2008; PAC et al., 2005; YASEEN; KHAMMAS; ANBAKY, 2012), embora uma pesquisa tenha encontrado uma frequência levemente maior de HAT em meninas pré-escolares (TAGAYA et al., 2012). Também em relação à DF, observou-se uma distribuição equânime entre os gêneros, o que está compatível com trabalhos da literatura médica nacional (FELIX; SOUZA; RIBEIRO, 2010) e internacional (PLATT et al., 1994).

A faixa etária mais acometida pela HAT vai de dois a seis anos, sendo que após esta idade inicia-se um processo de involução dos tecidos linfoides da faringe (PAC et al., 2005; TAGAYA et al., 2012; VALERA et al., 2005; YASEEN; KHAMMAS; ANBAKY, 2012; GUILLEMINAULT et al., 2007; PATINO; SADHASIVAN; MAHMOUD, 2013). Por esta razão optou-se por estudar crianças com idades situadas nesta faixa. Yaseen; Khammas; Anbaky (2012) encontraram um pico de prevalência entre três e cinco anos. No presente estudo, somente quando se considerou o limiar obstrutivo da tonsila faríngea em 70%, encontrou-se uma frequência significativamente maior nas crianças de cinco anos de idade no grupo-controle.

Quanto à frequência de HAT, os dois grupos também demonstraram semelhança. Na literatura consultada, a prevalência de HAT variou de 11% a 37,6% (ABREU et al., 2002; KARA et al., 2002; ZILIOTTO et al., 2006), havendo concordância com a atual pesquisa. Outros trabalhos estimaram a prevalência de DRS, cuja principal causa em crianças é a HAT (OLIVEIRA et al., 2012; POTSIC, 1992; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010; TAGAYA et al., 2012; ZUCCONI et al., 1993), e que se caracterizam pela ocorrência de ronco como sinal isolado (ronco primário) ou associado ao aumento da resistência das VAS, com hipoventilação obstrutiva e até o seu colapso completo, levando à SAOS (ANUNTASEREE; KUASIRIKUL;

SUNTORNLOHANAKUL, 2005; AUBERTIN et al., 2013; ORJI; EZEANOLUE, 2012; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010). Enquanto o ronco primário afeta de 9% a 29% das crianças, os DRS com presença de hipoventilação e apneias ocorrem em 1% a 5% delas (ANUNTASEREE; KUASIRIKUL; SUNTORNLOHANAKUL, 2005; GISLASON; BENEDIKTSDÓTTIR, 1995; PITEO et al., 2011; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010; SOHN; ROSENFELD, 2003). Dentre outras causas de DRS, destacam-se a obesidade, malformações crânio-faciais, doença neurológicas e doença do refluxo (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013; SALLES; BISPO; TRINDADE-RAMOS, 2014). Uma limitação do estudo foi a não avaliação do índice de massa corpórea, de medidas crânio-faciais e da escala de Mallampatti, que se baseia no grau de proporção entre a língua e a faringe e que é rotineiramente utilizada em medicina do sono. Entretanto, como o foco do estudo foi a associação entre HAT e DF e considerando-se a dificuldade de um exame detalhado em crianças desta faixa etária, observamos apenas o grau de obstrução causado pelas tonsilas palatinas e faríngea. É possível que o uso de corticosteroides tópicos e sistêmicos possam afetar transitoriamente o grau de obstrução nasal e mesmo as dimensões tonsilares (CHO et al., 2014; DEMAÏN; GOETZ, 1995), embora esta hipótese tenha sido refutada por alguns autores (AL-GHAMDI et al., 1997). Seguindo a metodologia de outros trabalhos (SALLES et al., 2009; SALLES; BISPO; TRINDADE-RAMOS, 2014), optou-se por adotar como critério de exclusão apenas o uso de corticosteroides sistêmicos durante o período da avaliação otorrinolaringológica, uma vez que houve grande dificuldade em obter dos pais e/ou responsáveis informações confiáveis acerca do uso recente de medicações. Além disso, a literatura é escassa em relação ao prazo dos efeitos dos diversos corticosteroides sobre as tonsilas palatinas e faríngea.

Embora alguns autores relatem uma maior prevalência de HAT entre crianças com DF (MADDERN et al., 1989; SALLES et al., 2009; SAMUELS et al., 1992; STRAUSS et al., 2012), a análise dos resultados do presente estudo não detectou diferença significativa entre as crianças com DF e aquelas do grupo-controle. Vale considerar que as crianças com DF foram recrutadas no momento da consulta pediátrica, já estando acompanhadas pelos pais no serviço de saúde e que não houve qualquer recusa em participar da pesquisa, enquanto as crianças do grupo-controle o foram através de carta-convite, na qual se explicava o que é HAT, quais os seus sintomas, suas repercussões e qual o método que utilizaríamos para o seu diagnóstico.

Desta maneira, é possível que tenhamos criado um viés de seleção, uma vez que os pais das crianças com sintomas de DRS podem ter apresentado maior interesse na avaliação e terem sido mais permissivos quanto ao exame físico e à vídeo-endoscopia nasal. Porém, haja vista a grande aceitação dos pais, possivelmente decorrente do difícil acesso à avaliação especializada, bem como o fato de termos encontrado uma frequência de HAT dentro do esperado segundo dados da literatura (ABREU et al., 2008; KARA et al., 2002; ZILIOTTO et al., 2006), acreditamos que esta não foi uma limitação importante do nosso estudo. O que se observou de fato foi uma clara divergência em relação à frequência de HAT em crianças com DF comparada à de trabalhos prévios. Samuels et al. (1992) demonstraram hipertrofia das tonsilas palatinas em 55% de 53 pacientes com DF cuja idade variava de 1,9 a 16,5 anos, embora a escala de mensuração das tonsilas não tenha sido a mesma adotada na nossa pesquisa. Salles et al. (2009) encontraram uma frequência de HAT de 55,3% em pacientes com DF e com idade entre dois e 19 anos ao utilizar a escala de Brodsky e considerar hipertróficas as tonsilas palatinas graus três e quatro e adenoides obstrutivas aquelas que oclussem as coanas a partir de 50%. No atual trabalho, quando considerada esta percentagem de obstrução pela tonsila faríngea, a frequência de HAT em crianças com diagnóstico de DF foi de 37,5%, caindo para 25% quando consideradas obstrutivas apenas as tonsilas faríngeas que causassem 70% de oclusão coanal. Embora esteja consagrado na literatura médica o critério de oclusão coanal mínima de 50% (D'ÁVILA et al., 1994, BRODSKY et al., 1989, SALLES et al., 2009), no presente trabalho optou-se por adotar primariamente 70% como obstrução adenoideana mínima, pois apesar de diversos trabalhos apontarem uma fraca correlação entre as dimensões das tonsilas palatinas e faríngeas e a gravidade dos DRS (CHURCH, 2012; TAGAYA et al., 2012; TAN; GOZAL; KHEIRANDISH-GOZAL, 2013; VALERA et al., 2005), há autores que sugerem que somente a partir de 70% de obstrução do espaço coanal os sintomas de obstrução das VAS tornam-se relevantes (VALERA et al., 2005). Quanto à existência de estudos que demonstram que crianças com DF e vegetações adenoides mesmo com obstrução abaixo de 70% apresentam um índice de apneia-hipopneia mais elevado do que crianças sem DF (SALLES, 2009; SALLES; RAMOS; MATOS, 2010; STRAUSS et al., 2012), é possível que isto ocorra por outros motivos relacionados à DF, uma vez que a SAOS possui etiologia multifatorial (AUBERTIN, 2013; MIRANDA, 2013;

SALLES; BISPO; TRINDADE-RAMOS, 2014; TAN; GOZAL; KHEIRANDISH-GOZAL, 2013).

Um estudo utilizando RM para comparar as dimensões dos órgãos linfáticos da cabeça e do pescoço em pacientes com e sem DF observou que todos eles, incluindo tonsilas palatinas e faríngea eram significativamente aumentados nos pacientes com DF (STRAUSS et al., 2012). Diferente do referido trabalho, a presente pesquisa visou a observar associação entre DF e HAT obstrutiva e não simplesmente o aumento relativo dos tecidos linfóides em pacientes com DF.

Diante da falta de associação entre estas condições clínicas no presente estudo, convém não se esquecer da possível existência de DF em crianças sem HAT, uma vez que os sintomas específicos desta hemoglobinopatia podem surgir apenas após oito anos de idade (BAINBRIDGE et al., 1985). Isto se torna fundamental principalmente em crianças que venham a necessitar de alguma intervenção cirúrgica, reforçando a necessidade de exames hematológicos pré-operatórios.

No presente trabalho, inicialmente tentou-se trabalhar com a ESDC em sua plenitude, entretanto houve uma enorme dificuldade dos pais e/ou responsáveis para compreender e responder adequadamente as questões, provavelmente decorrente do baixo grau de educação formal. Além disso, a amostra dificilmente seria suficiente para gerar resultados fidedignos na avaliação de alguns distúrbios do sono. Como a prioridade do estudo foi avaliar a HAT em crianças com DF e controles, resolveu-se utilizar apenas as questões relacionadas aos DRS (13 a 15), podendo o escore total variar de três a 15 pontos.

Analisando-se a pontuação na EDSC, como era de se esperar, encontramos um escore mais elevado nas crianças com HAT em ambos os grupos, independentemente de utilizar-se o critério de oclusão coanal de 50% ou de 70%. Até o momento não há trabalhos na literatura que comparem o escore de DRS da EDSC de pré-escolares com ou sem HAT. Somente dois estudos trabalharam com a EDSC em pré-escolares. No primeiro, que contou com uma amostra de 904 crianças de três a seis anos, a pontuação média foi de 4,4 ( $DP \pm 1,6$ ) (SIMOLA et al., 2010). O segundo envolveu 601 crianças da mesma faixa etária e apresentou pontuação variando de 3 a 14, com média de 4,79 ( $DP \pm 1,91$ ) (ROMEO, 2013), resultados muito próximos aos do nosso trabalho. Na pesquisa original de Bruni et al (1996), com

pacientes de seis a 16 anos, a pontuação média foi 3,77 ( $DP \pm 1,45$ ), provavelmente refletindo a prevalência mais baixa de HAT nesta faixa etária.

Em relação às características e complicações clínicas da DF, não se evidenciou na presente pesquisa associação entre HAT e a idade média quando do início dos sintomas da hemoglobinopatia, nem com histórico de transfusões sanguíneas ou internamento hospitalar para tratamento de crises álgicas, resultados compatíveis com os estudos de Brooks et al. (1996) e de Finch et al. (2013). Por outro lado, observou-se significância estatística entre HAT e maior porcentagem de HbF, embora a limitação da casuística ainda não permita uma conclusão sobre esta possível associação. Até o momento não há estudos na literatura que abordem este tema, podendo o mesmo tornar-se brevemente nova linha de pesquisa.

## 7 CONCLUSÕES

- 1- A HAT não esteve associada à DF em crianças pré-escolares na amostra estudada.
- 2- A idade de cinco anos foi a mais acometida por HAT em crianças sem o diagnóstico de DF, quando consideradas obstrutivas tonsilas faríngeas ocluindo no mínimo 70% das coanas.
- 3- A subescala de DRS da EDSC apresentou-se como um instrumento útil para a suspeita diagnóstica de HAT em crianças com ou sem DF.
- 4- Dentre as características e complicações clínicas da DF, apenas uma maior porcentagem de HbF associou-se à HAT no presente estudo.

## REFERÊNCIAS

- 1- ABREU, R. R. et al. Etiology, clinical manifestations and concurrent findings in mouth-breathing children. **J Pediatr (Rio J)**, v. 84, p. 529-535, 2008.
- 2- AL-GHAMDI, S. A. et al. Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? **Laryngoscope**, v. 107, n. 10, p. 1382-1387, 1997.
- 3- ANUNTASEREE, W.; KUASIRIKUL, S.; SUNTORNLOHANAKUL, S. Natural history of snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children. **Pediatr Pulmonol**, v. 39, p. 415-420, 2005.
- 4- ATAGA, K. I. et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. **Br J Haematol**, v. 134, n.1, p. 109-115, 2006.
- 5- AUBERTIN, G. Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil chez l'enfant. **Rev Pneumol Clin**, v. 69, p. 229-236, 2013.
- 6- BAINBRIDGE, R. et al. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. **J Pediatr**, v. 106, n. 6, p. 881-885, 1985.
- 7- BASHA, S. et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. **Laryngoscope**, v. 115, n. 6, p. 1101-1103, 2005.
- 8- BERNAUDIN, F. et al. G6PD deficiency, absence of alpha-thalassemia, and hemolytic rate at baseline are significant independent risk factors for abnormally high cerebral velocities in patients with sickle cell anemia. **Blood**, v. 112, n. 10, p. 4314-4317, 2008.
- 9- BONUCK, K. A.; FREEMAN, K.; HENDERSON, J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child**, v. 94, n. 2, p. 83-91, 2009.
- 10- BORGSTRÖM, A.; NERFELDT, P.; FRIBERG D. Questionnaire OSA-18 has poor validity compared to polysomnography in pediatric obstructive sleep apnea. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 77, p. 1864-1868, 2013.
- 11- BRODSKY, L. Modern assessment of tonsils and adenoids. **Pediatr Clin North Am**. v. 36, p. 1551-1569, 1989.



- 12- BROOKS, L. J. et al. Does sleep-disordered breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 18, n. 12, p. 135-139, 1996.
- 13- BROUILLETE, R. T.; FERNBACH, S. K.; HUNT, C. E. Obstructive sleep apnea in infants and children. **J Pediatr**, v. 100, n. 1, p. 31-40, 1982.
- 14- BRUNI, O. et al. The sleep disturbance scale for children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. **J Sleep Res**, v. 5, p. 251-261, 1996.
- 15- CARROL, J. L. et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. **Chest**, v. 108, n. 3, p. 610-618, 1995.
- 16- CHO, D-Y. et al. Effect of intratonsillar injection of steroids on the palatine tonsils of rabbits. **Laryngoscope**, v. 124, n. 12, p. 2811-2817, 2014.
- 17- CHURCH, G. D. The role of polysomnography in diagnosing and treating obstructive sleep apnea in pediatric patients. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, v. 42, p. 2-25, 2012.
- 18- COLEMAN, J. Disordered breathing during sleep in newborns, infants, and children: symptoms, diagnosis, and treatment. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 32, n. 2, p. 211-222, 1999.
- 19- DAVIES, S. C. et al. Upper airways obstruction and cerebrovascular accident in children with sickle cell anaemia. **Lancet**, v. 2, n. 8657, p. 283-284, 1989.
- 20- D'ÁVILA, J. S. et al. Adenoidectomy: novos princípios. Estudo interdisciplinar. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 65, n. 6, p. 511-516, 1999.
- 21- DEANE, C. R. et al. Extracranial internal carotid arterial disease in children with sickle cell anaemia. **Hematologica**, v. 95, n. 8, p. 1287-1292, 2010.
- 22- DE CASTRO, L. M. et al. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. **Am J Hematol**, v. 83, p. 19-25, 2008.
- 23- DEMAINE, J. G.; GOETZ, D. W. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. **Pediatrics**, v. 95, p. 355-364, 1995.
- 24- DHAM, N. Prospective echocardiography assessment of pulmonar hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. **Am J Cardiol**, v. 104, n. 5, p. 713-720, 2009.

- 25- FALLER, D. V. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 26, p. 74-84, 1999.
- 26- FELIX, A. A.; SOUZA, H. M.; RIBEIRO, S. B. F. Aspectos epidemiológicos e sociais da anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n. 3, p. 203-208, 2010.
- 27- FERNANDES, A. A. et al. Estudo das medidas pôndero-estaturais em crianças adenotilectomizadas. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 74, n. 3, p. 391-394, 2008.
- 28- FERREIRA, V. R. et al. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. **Sleep Med**, v. 10, p. 457-463, 2009.
- 29- FINCH, P. et al. Effects of adenotonsillectomy on polysomnographic parameters in children with sickle cell disease. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, p. E26-E28, 2013.
- 30- DE FRANCESCHI, L. Pathophysiology of sickle cell disease and new drugs for the treatment. **Medit J Hemat Infect Dis**, Verona, v. 1, n. 1, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.mjhid.org/article/view/5239>>. Acesso em: 10 set. 2013.
- 31- GLADWIN, M. T. et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 350, p. 886-895, 2004.
- 32- GLADWIN, M. T.; VICHINSKY, E. Pulmonary complications of sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 359, p. 2254-2265, 2008.
- 33- GOZAL, D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. **Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. 616-620, 1998.
- 34- GOZAL, D.; CAPDEVILA, O. S.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 177, n. 10, p. 1142-1149, 2008.
- 35- GISLASON, T.; BENEDIKTSDÓTTIR, B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. **Chest**, v. 107, n. 4, p. 963-966, 1995.
- 36- GUILLEMINAULT, C. et al. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 136, p. 169-175, 2007.
- 37- HALASA, N. B. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 11, p. 1428-1433, 2007.
- 38- HARGRAVE, D. R. et al. Nocturnal oxygen saturation and painful sickle cell crises in children. **Blood**, v. 101, n. 3, p. 846-848, 2003.

- 39- HOFFSTEIN, V. et al. Hematocrit levels in sleep apnea. **Chest**, v. 106, p. 787-791, 1994.
- 40- HOLLOCKS, M. J. et al. Nocturnal oxygen desaturation and disordered sleep as a potential factor in executive dysfunction in sickle cell anemia. **J Int Neuropsychol Soc**, v. 18, n. 1, p. 168-173, 2012.
- 41- JANEIRO, M. R. T. F. M. F. **Perturbação respiratória do sono em crianças com doença de células falciformes**. 2011. 78 f. Dissertação (Mestrado em Medicina do Sono) - Universidade de Lisboa, Lisboa.
- 42- JOHNSON, F. L. et al. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle cell anemia. **N Engl J Med**, v. 311, p. 780-783, 1984.
- 43- JOHNSON, M. C. et al. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. **Blood**, v. 116, p. 16-21, 2010.
- 44- KARA, C. O. et al. Prevalence of tonsillar Hypertrophy and associated oropharyngeal symptoms in primary school children in Denizli, Turkey. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v.66, p. 175-179, 2002.
- 45- KINDERMANN, C. A.; ROITHMANN, R.; LUBIANCA NETO, J. F. Sensitivity and specificity of nasal flexible fiberoptic endoscopy in the diagnosis of adenoid hypertrophy in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, p. 63-67, 2008.
- 46- KIRKHAM, F. J. et al. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. **Lancet**, v. 357, n. 9269, p. 1656-1659, 2001.
- 47- LIMA Jr, J. M.; SILVA, V. C.; FREITAS, M. R. Long term results in the life quality of children with obstructive sleep disorders submitted to adenoidectomy/adenotonsillectomy. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 74, n. 5, p. 718-724, 2008.
- 48- LIPOWSKY, H. H.; SHEIKH, N. U.; KATZ, D. M. Intravital microscopy of capillary hemodynamics in sickle cell disease. **J Clin Invest**, v. 80, p. 117-127, 1987.
- 49- LOPEZ, B. L et al. Nitric oxide metabolite levels in acute vaso-occlusive sickle cells crisis. **Acad Emerg Med**, v. 3, p. 1098-1103, 1996.
- 50- MADDERN, B. R. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 98, p. 174-178, 1989.
- 51- MARCUS, C. L. et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**, v. 130, n. 3, p. 576-584, 2012.

- 52- MARCUS, C. L. et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**, v. 130, n. 3, p. e714-e755, 2012.
- 53- MINNITI, C. P. et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: Association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. **Haematologica**, v. 94, p. 340-347, 2009.
- 54- MIRANDA, G. N. Trastornos respiratorios del sueño en la edad pediátrica. **Rev Med Clin Condes**, v. 24, n. 3, p. 403-411, 2013.
- 55- MOZZARELI, A.; HOFRICHTER, J.; EATON, W. A. Delay time of hemoglobin S polymerization prevents most cells from sickling in vivo. **Science**, v. 237, p. 500-506, 1987.
- 56- NAIBOGLU, B. et al. Effect of upper airway obstruction on pulmonary arterial pressure in children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 72, n.9 p. 1425-1429, 2008.
- 57- O'DRISCOLL, S. et al. Serum lactate dehydrogenase as a biomarker in children with sickle cell disease. **Br J Haematol**, v. 140, p. 206-209, 2008.
- 58- OKOLI, K.; IRANI F.; HORVATH, W. Pathophysiologic considerations for the interactions between obstructive sleep apnea and sickle hemoglobinopathies. **Med Hypotheses**, v. 72, p. 578-580, 2009.
- 59- OLIVEIRA, H. F. et al. Evaluation of airway obstruction by adenoid tissue: Comparison of measures in the sitting and recumbent. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, p. 1278-1284, 2012.
- 60- ORJI, F. T.; EZEANOLUE, B. C. Outcomes of adenotonsillectomy for sleep and breathing difficulties in Nigerian children with obstructive adenotonsillar enlargement. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 64, n.2, p. 131-136, 2012.
- 61- PAC, A. et al. Comparison of cardiac function and valvular damage in children with or without adenotonsillar hypertrophy. **Int J Pediatr Otolaryngol**, v. 69, p. 527-532, 2005.
- 62- PARIKH, S. R. et al. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 135, p. 684-687, 2006.
- 63- PATINO, M.; SADHASIVAN, S.; MAHMOUD, M. Obstructive sleep apnoea in children: perioperative considerations. **Br J Anaesth**, v. 111, p. i83-i95, 2013.
- 64- PITEO, A. M. et al. Prevalence of snoring and associated factors in infancy. **Sleep Med**, v. 12, p. 787-792, 2011.

- 65- PLATT, O. S. et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. **New Eng J Med**, v. 330, n. 23, p. 1639-1644, 1994.
- 66- POTSIC, W. P. Assessment and treatment of adenotonsillar hypertrophy in children. **Am J Otolaryngol**, v. 13, n. 5, p. 259-264, 1992.
- 67- RACKOFF, W. R. et al. Pulse oximetry and factors associated with hemoglobin oxygen desaturation in children with sickle cell disease. **Blood**, v. 81, n. 12, p. 3422-3427, 1993.
- 68- REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 376, p. 2018-2031, 2010.
- 69- ROMEO, D. M. et al. Application of Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) in preschool age. **Eur J Pediatr Neurol**, v. 17, p. 374-382, 2013.
- 70- ROSEN, C. L. et al. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. 273-281, 2014.
- 71- RYAN, S.; TAYLOR, C. T.; MCNICHOLAS, W. T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. **Circulation**, v. 112, p. 2660-2667, 2005.
- 72- SALLES, C.; BISPO, M.; TRINDADE-RAMOS, R. T. Association between morphometric variables and nocturnal desaturation in sickle-cell anemia. **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, n.4, p. 420-425, 2014.
- 73- SALLES, C. et al. Association between adenotonsillar hypertrophy, tonsillitis and painful crises. **J Pediatr (Rio J)**, v. 85, n. 3, p. 249-253, 2009.
- 74- SALLES, C.; RAMOS, R. T. T.; MATOS, M. A. Apneia obstrutiva do sono em portadores de anemia falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 32, n.1, p. 70-75, 2010.
- 75- SAMUELS, M. P. et al. Sleep related upper airway obstruction and hypoxemia in sickle cell disease. **Arch Dis Child**, v. 67, p. 925-929, 1992.
- 76- SCHEINMAN, J. I. Sickle cell disease and the kidney. **Nat Clin Pract Nephrol**, v. 5, p. 78-88, 2009.
- 77- SCHMALZER, E. A. et al. Viscosity of mixtures of sickle and normal red cells at varying hematocrit levels. Implications for transfusion. **Transfusion**, v. 27, p. 228-233, 1987.

- 78- SCHULZ, R. et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, p. 566-570, 2000.
- 79- SEBUSIANI, B. B. et al. Hipertensão pulmonar em pacientes com hipertrofia adenoamigdaliana. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 69, n. 6, p. 819-823, 2003.
- 80- SERJEANT, G. R.; SERJEANT, B. E. **Sickle cell disease**. 3. ed. Oxford UK: Oxford University Press, 2001.
- 81- SIMOLA, P. et al. Sleep problems and daytime tiredness in Finnish pre-school aged children- a community survey. **Child Care Health Dev**, v. 36, n. 6, p. 805-811, 2010.
- 82- SOHN, H.; ROSENFELD, R. M. Evaluation of sleep-disordered breathing in children. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 128, n. 3, p. 344-352, 2003.
- 83- SOMMER, C. K. et al. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: experiência de um ano na rede de saúde pública do Rio Grande do Sul, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 22, n.8, p. 1709-1714, 2006.
- 84- STEWART, M. G. et al. Quality of life and sleep study findings after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 131, n. 4, p. 308-314, 2005.
- 85- STRAUSS, T. et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. **Chest**, v. 142, n. 1, p. 94-100, 2012.
- 86- STROCKER, A. M.; CARRER, A.; SHAPIRO, N. L. The validity of the OSA-18 among three groups of pediatric patients. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 69, p. 241-247, 2005.
- 87- STUART, M. J.; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Lancet**, v. 364, p.1343-1360, 2004.
- 88- TAGAYA, M. et al. Relationship between adenoid size and severity of obstructive sleep apnea in preschool children. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 76, p. 1827-1830, 2012.
- 89- TAN, H-L.; GOZAL, D.; KHEIRANDISH-GOZAL L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. **Nat Sci Sleep**, v. 5, p. 109-123, 2013.
- 90- TAUMAN, R.; GOZAL, D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. **Expert Rev Resp Med**, v. 5, n. 3, p. 425-440, 2011.

- 91- VALERA, F. C. P. OSAS in children: Correlation between endoscopic and polysomnographic findings. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 132, n. 2, p. 268-272, 2005.
- 92- VICHINSKY, E. P. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. **N Engl J Med**, v. 342, n. 25, p. 1855-1865, 2000.
- 93- WALTER, L. M. et al. Sleep disturbance in pre-school children with obstructive sleep apnoea syndrome. **Sleep Med**, v. 12, p. 880-886, 2011.
- 94- WARRIER, R.; CHAUHAN, A.; ATHALE, U. Tonsillectomy and adenoidectomy of obstructive sleep apnea in sickle cell anemia. **Indian J Pediatr**, v. 77, p. 669-672, 2010.
- 95- WEI, J. L. et al. Improved Behavior and Sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered brathing. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 133, n. 10, p. 974-979, 2007.
- 96- YASEEN, E. T.; KHAMMAS, A. H.; ANBAKY, F. A. Adenoid enlargement assessment by plain X-ray and nasoendoscopy. **Iraqi J Comm Med**, v. 1, p. 88-91, 2012.
- 97- ZILIOTTO, K. N. et al. Avaliação do processamento auditivo em crianças com síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 72, n. 3, p. 321-327, 2006.
- 98- ZUCCONI, M. et al. Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 26, p. 235-243, 1993.

## APÊNDICE



## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você, como responsável legal pela criança, está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

**Título: Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Crianças com Anemia Falciforme**

**Pesquisador Responsável : Carlos Rodolfo Tavares de Góis**

**Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar):(79) 8802-1380**

- ♦ A pesquisa irá analisar as condições sanguíneas e de oxigenação das crianças do ambulatório de anemia falciforme do Hospital Universitário da UFS, observar a qualidade do sono das mesmas e avaliar a existência de aumento das amígdalas e adenoides.
- ♦ Não há qualquer agressão ou risco à saúde da criança, pois a avaliação é composta pelos exames já realizados de rotina no acompanhamento das mesmas à exceção do questionário sobre o sono da criança (respondido pelo responsável), pelo exame da boca com abaixador de língua e pela videonasolaringoscopia, que é um exame seguro e indolor. As despesas com o exame serão todas de responsabilidade do pesquisador.
- ♦ Além de poder contribuir com a ciência médica no sentido de conhecer melhor a associação da anemia falciforme com o aumento das amígdalas e adenoide e com a qualidade do sono, o(a) responsável legal pela criança estará garantindo a possibilidade de um diagnóstico precoce. Com isso, a criança poderá ser acompanhada e/ou tratada da maneira adequada, o que resultará num resultado mais favorável.
- ♦ Haverá sigilo absoluto em relação à identidade das crianças e dos seus responsáveis legais, sendo possível a revogação do consentimento por parte do responsável a qualquer tempo.

CARLOS RODOLFO TAVARES DE GÓIS \_\_\_\_\_

### ♦ CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo em permitir a participação da criança sob a minha responsabilidade legal no estudo Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Crianças com Anemia Falciforme. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador Carlos Rodolfo Tavares de Góis sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da respectiva participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Aracaju \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) responsável pela criança: \_\_\_\_\_

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, como responsável legal pela criança, está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

**Título: Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Crianças com Anemia Falciforme**

**Pesquisador Responsável : Carlos Rodolfo Tavares de Góis**

**Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar):(79) 8802-1380**

- ♦ **Embora a criança sob a sua responsabilidade NÃO apresente anemia falciforme**, o Sr(a) está sendo convidado(a) a colaborar com a pesquisa respondendo o questionário sobre a qualidade do sono da criança e permitindo que a mesma seja submetida ao exame da boca com abaixador de língua e ao exame de videonasolaringoscopia. Estes exames permitem avaliar um possível aumento das amígdalas e adenoides, que pode ocorrer em qualquer criança.
- ♦ A pesquisa irá analisar as condições sanguíneas e de oxigenação das crianças do ambulatório de anemia falciforme do Hospital Universitário da UFS, observar a qualidade do sono das mesmas e avaliar a existência de aumento das amígdalas e adenoides.
- ♦ Não há qualquer agressão ou risco à saúde da criança, pois a avaliação é composta apenas pelo questionário sobre o sono da criança (respondido pelo responsável), pelo exame da boca e pela videonasolaringoscopia, que é um exame seguro e indolor. As despesas com o exame serão todas de responsabilidade do pesquisador.
- ♦ Além de poder contribuir com a ciência médica, o(a) responsável legal pela criança estará garantindo a possibilidade de um diagnóstico precoce do aumento de amígdalas e adenoides. Com isso, a criança poderá ser acompanhada e/ou tratada da maneira adequada, o que resultará num resultado mais favorável.
- ♦ Haverá sigilo absoluto em relação à identidade das crianças e dos seus responsáveis legais, sendo possível a revogação do consentimento por parte do responsável a qualquer tempo.

CARLOS RODOLFO TAVARES DE GÓIS \_\_\_\_\_

### ♦ CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, abaixo assinado(a), concordo em permitir a participação da criança sob a minha responsabilidade legal no estudo Hipertrofia Adenotonsilar e Qualidade do Sono em Crianças com Anemia Falciforme. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo pesquisador Carlos Rodolfo Tavares de Góis sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da respectiva participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Aracaju \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Assinatura do(a) responsável pela criança: \_\_\_\_\_

Aracaju, .. de ..... de 2015

Senhores pais de alunos,

Sabe-se de longa data que crianças de 02 a 06 anos de idade sofrem frequentemente do aumento de adenoide, o que leva a diversos transtornos como respiração bucal, má oxigenação cerebral, deficiência auditiva e dificuldade no aprendizado.

Ciente desta problemática, estou visitando algumas escolas infantis públicas e privadas para realização do diagnóstico precoce quando o problema existir. A avaliação é constituída de um breve questionário, exame físico e nasofibroscopia, o que leva a 100% de certeza diagnóstica, sem riscos para o paciente.

Na manhã do próximo dia ....., as avaliações serão realizadas nesta escola e os pais porventura interessados deverão comparecer com a(s) sua(s) criança(s) para realização da avaliação.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, reading 'Carlos Rodolfo Tavares de Góis', is written over a horizontal blue line.

Dr Carlos Rodolfo Tavares de Góis  
Otorrinolaringologista do HU-UFS  
CRM 2381

## ANEXO

# ESCALA DE DISTÚRBIOS DE SONO EM CRIANÇAS

Nome da criança: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Instruções:** Este questionário permitirá compreender melhor o ritmo sono-vigília de **sua criança** e avaliar se existem problemas relativos a isto. Procure responder todas as perguntas. Ao responder considere cada pergunta em relação aos últimos 6 meses de vida da criança. Preencha ou faça um "X" na alternativa (resposta) mais adequada. Para responder as questões abaixo, sobre **sua criança**, leve em conta a seguinte escala:

1. Quantas horas a criança dorme durante a noite	① 9-11 horas	② 8-9 horas	③ 7-8 horas	④ 5-7 horas	⑤ Menos de 5 horas
2. Quanto tempo a criança demora para adormecer	① Menos de 15 min	② 15-30 min	③ 30-45 min	④ 45-60 min	⑤ Mais de 60 min

	Nunca	Ocasionalmente (1 ou 2 vezes por mês)	Algumas vezes (1 ou 2 vezes por semana)	Quase sempre (3 ou 5 vezes por semana)	Sempre (todos os dias)
3. A criança não quer ir para a cama para dormir	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
4. A criança tem dificuldade para adormecer	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
5. Antes de adormecer a criança está agitada, nervosa ou sente medo.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
6. A criança apresenta "movimentos bruscos", repuxões ou tremores ao adormecer.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
7. Durante a noite a criança faz movimentos rítmicos com a cabeça e corpo	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
8. A criança diz que está vendo "coisas estranhas" um pouco antes de adormecer	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
9. A criança transpira muito ao adormecer	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
10. A criança acorda mais de duas vezes durante a noite	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
11. A criança acorda durante a noite e tem dificuldade em adormecer novamente	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
12. A criança mexe-se continuamente durante o sono.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
13. A criança não respira bem durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
14. A criança pára de respirar por alguns instantes durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
15. A criança ronca	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
16. A criança transpira muito durante a noite	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
17. A criança levanta-se e senta-se na cama ou anda enquanto dorme	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
18. A criança fala durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
19. A criança range os dentes durante o sono	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
20. Durante o sono a criança grita angustiada, sem conseguir acordar.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
21. A criança tem pesadelos que não lembra no dia seguinte	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
22. A criança tem dificuldade em acordar pela manhã	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
23. Acorda cansada, pela manhã	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
24. Ao acordar a criança não consegue movimentar-se ou fica como se estivesse paralisada por uns minutos.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
25. A criança sente-se sonolenta durante o dia	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )
26. Durante o dia a criança adormece em situações inesperadas sem avisar.	① ( )	② ( )	③ ( )	④ ( )	⑤ ( )

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** HIPERTROFIA ADENOTONSILAR E QUALIDADE DO SONO EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

**Pesquisador:** CARLOS RODOLFO TAVARES DE GOIS

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23646413.6.0000.5546

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 456.326

**Data da Relatoria:** 08/11/2013

#### Apresentação do Projeto:

Projeto se encontra de acordo com as exigências da Plataforma Brasil e pretende analisar a associação de hipertrofia adenotonsilar (HAT) com a qualidade do sono em crianças pré-escolares com anemia falciforme.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar a frequência de hipertrofia adenotonsilar(HAT) em crianças pré-escolares com anemia falciforme. Pesquisar possível associação entre parâmetros hematológicos e a frequência de hipertrofia adenotonsilar. Analisar se a frequência de crises algicas está relacionada à HAT em pré-escolares com anemia falciforme. Observar se a necessidade de transfusões sanguíneas em pré-escolares falcêmicos associa-se à HAT. Verificar se a saturação transcutânea de O<sub>2</sub> está associada à presença de HAT em pré-escolares com anemia falciforme.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:** Um desconforto mínimo , eventuais e infimos episódios de sangramento nasal durante o exame,facilmente contornáveis com a compressão nasal durante alguns minutos.

**Benefícios:** diagnóstico precoce, tratamento e acompanhamento no serviço de otorrinolaringologia do HU da UFS.

Endereço: Rua Cláudio Beliste s/nº

Bairro: Senador

CEP: 49.082-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
ARACAJU/ UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 458.328

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O grupo-estudo será formado por crianças de 2 a 6 anos de idade que frequentam o ambulatório pediátrico de anemia falciforme do HU/UFS. O grupo-controle serão os irmãos dos pacientes na mesma faixa etária e sem anemia falciforme. Todas as crianças serão submetidas a orofaringoscopia e videonasofaringoscopia para avaliação das dimensões das tonsilas palatinas e adenóide e os responsáveis pelos pacientes deverão responder a "Escala de Distúrbio do Sono em Crianças" validada na língua portuguesa; e serão coletados dados da rotina no ambulatório para as crianças com anemia falciforme: nível de hemoglobina, saturação transcutânea de oxigênio, número de crises alérgicas e necessidade de transfusão sanguínea.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de Rosto e TCLE adequados, o financiamento é próprio e o cronograma exequível.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Relatoria acatada.

ARACAJU, 13 de Novembro de 2013

---

Assinador por:  
Anita Herminia Oliveira Souza  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2165-1805

E-mail: cephu@ufs.br